

4-32859  
(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 263-48

10

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 2459380 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 24 59 380

(21)

Aktenzeichen: P 24 59 380.4

(22)

Anmeldetag: 16. 12. 74

(43)

Offenlegungstag: 19. 6. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

17. 12. 73 Großbritannien 58351-73

(54)

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Oxazolderivaten

(71)

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

(74)

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Türk, D., Dr.;  
Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

(72)

Erfinder:

Neville, Martin Charles, Tadley, Hampshire;  
Verge, John Pomfret, Henleyon-Thames, Oxfordshire (Großbritannien)

T 49 694

---

Verfahren zur Herstellung von Oxazolderivaten

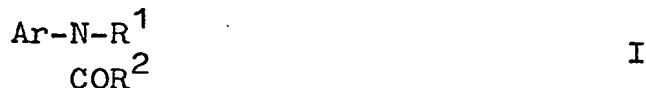
---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Oxazolderivaten, die neue Verbindungen sind und wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen und/oder sich für die Herstellung solcher aktiver Verbindungen eignen. Besonders geeignet sind die Verbindungen gemäß der Erfindung zur Behandlung von Asthma und verwandter Krankheiten.

Zur Behandlung von Asthma und bekannter Krankheiten sind bisher wenige synthetische Produkte bekannt. Eine der wenigen auf diesem Gebiet nützliche Verbindungen ist das Dinatriumsalz von 1,3-Bis(2-carboxychromon-5-yloxy)-2-hydroxypropan (vgl. Advances in Drug Research, Band 5, Seite 115, veröffentlicht 1970). Dieses Produkt muß unter Verwendung spezieller Einrichtungen verabreicht werden, und unabhängig davon ist die Herstellung außerordentlich schwierig. Es besteht deshalb ein großes Bedürfnis nach neuen Verbindungen, die auf diesem Gebiet verwendet, leicht verabreicht und einfach hergestellt werden können.

Zweck der Erfindung ist es, neue Verbindungen mit vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere zur Behandlung von Asthma und verwandter Krankheiten zu finden. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde neue Verbindungen herzustellen, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere der vorstehend beschriebenen Art besitzen. Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu finden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Oxazolderivaten der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte Oxazolgruppe, wobei die Acylaminogruppe  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  an ihre 2,4- oder 5-Stellung gebunden ist,

$\text{R}^1$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkoxyalkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Carboxyalkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkenyl und

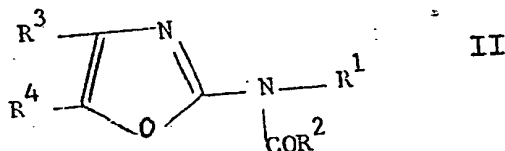
$\text{R}^2$   $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkenyl, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können.

Der Oxazolkern kann in einer oder in beiden verfügbaren Positionen durch Formyl, Carboxyl, Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Hydroxyalkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Acyloxyalkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein. Die verfügbaren Positionen in dem Oxazolring sind die beiden nicht durch die Acylaminogruppe substituierten Kohlenstoffatome.

Verbindungen, in denen die Acylaminogruppe  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  an die 2-Stellung des Oxazolkerns gebunden ist, sind vom Standpunkt der Leichtigkeit der Herstellung aus betrachtet bevorzugt. Eine besonders bevorzugte Klasse von erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der allge-

- 8 -  
3.

meinen Formel



worin bedeuten:

$R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkoxyalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl,

$R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{3-6}$ -alkenyl, wobei  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, und

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Acyloxyalkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{1-6}$ -Alkyl" ist eine geradkettige (unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Amyl, s-Amyl, n-Hexyl, 2-Äthylbutyl oder 4-Methylamyl, zu verstehen. In entsprechender Weise ist unter dem hier verwendeten Ausdruck " $C_{1-4}$ -Alkyl" eine geradkettige

(unverzweigte) oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl, t-Butyl, zu verstehen. Unter " $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl" und " $C_{3-6}$ -Acyloxyalkyl" sind die oben genannten  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Hydroxygruppe bzw. eine Acyloxygruppe substituiert sind. Unter " $C_{2-6}$ -Alkoxyalkyl" und " $C_{1-6}$ -Halogenalkyl" sind die oben genannten  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Alkoxygruppe oder ein oder mehrere Halogenatome substituiert sind, wie z.B. Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Äthoxybutyl, Dibrommethyl, Trifluormethyl, 1-Chloräthyl, 1,1-Dichloräthyl, 1-Jodbutyl oder Pentafluoräthyl. Unter den hier verwendeten Ausdrücken " $C_{2-6}$ -Alkinyl" und " $C_{3-6}$ -Alkinyl" sind alicyclische Kohlenwasserstoffgruppen mit 2 bis 6 und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, die eine  $-C\equiv C-$ -Gruppe enthalten. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die  $-C\equiv C-$ -Gruppe dem Stickstoffatom der Acylamino-Gruppe nicht direkt benachbart sein kann. Unter " $C_{3-10}$ -Cycloalkyl" ist ein gesättigter Ring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen im Ring zu verstehen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclooctyl oder Adamantyl. Unter " $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl" sind die oben erwähnten gesättigten Ringe zu verstehen, die in einer verfügbaren Position durch die oben genannten  $C_{1-6}$ -Alkylgruppen substituiert sind. Der hier verwendete Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl" steht für eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder durch eine oder mehrere Gruppen substituiert ist, welche die pharmakologische Aktivität der Verbindungen der Formel I nicht wesentlich ändern, wie z.B. Halogen-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Nitrogruppen. Der hier verwendete Ausdruck "Carboxyalkyl" steht für eine durch eine Carbonsäuregruppe substituierte  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe. Beispiele für solche Gruppen sind Carboxymethyl, Carboxyäthyl, Carboxypropyl und Carb-

oxybutyl.

Bevorzugte Klassen von Verbindungen, die unter die Oxazole der oben angegebenen Formel I oder II fallen, sind solche mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale:

- (a)  $R^1$  =  $C_{3-6}$ -Alkyl, z.B. n-Butyl und n-Propyl,
- (b)  $R^1$  =  $C_{3-4}$ -Alkenyl,
- (c)  $R^1$  = Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl
- (d)  $R^2$  = Phenyl
- (e)  $R^2$  =  $C_{1-4}$ -Alkyl, z.B. Methyl, n-Propyl und i-Propyl,
- (f)  $R^2$  =  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl,
- (g)  $R^1$  und  $R^2$  bilden gemeinsam einen Lactamring mit 5 Kohlenstoffatomen,
- (h) eine oder beide verfügbare Positionen in dem Oxazolkern sind durch eine Methylgruppe substituiert,
- (i) eine oder beide verfügbare Positionen in dem Oxazolkern sind durch eine Hydroxymethylgruppe substituiert,
- (j) der Oxazolkern ist, abgesehen von der Acylaminogruppe, unsubstituiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Oxazolderivate der Formel I oder II umfaßt

- (a) die Acylierung
- (i) einer Verbindung der Formel



III

worin Ar und  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder

- (ii) einer Verbindung der Formel  $ArNH_2$  mit einem  $\omega$ -Halogenacylhalogenid und Cyclisierung des dabei erhaltenen  $\omega$ -Halogenacylaminooxazols unter Bildung einer Verbindung der Formel I oder II, worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden;

(b) die Alkylierung einer Verbindung der Formel



worin Ar und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben.

So kann beispielsweise 2-(N-Butyl-isobutyramido)-4-methyloxazol hergestellt werden durch Acylieren von 2-Butylamino-4-methyloxazol oder durch Alkylieren von 2-Isobutyramido-4-methyloxazol.

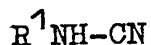
Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß dann, wenn der Oxazol kern in der obigen Verbindung der Formel III durch Hydroxyalkyl substituiert ist, die daraus resultierende Acylierung zu einer Verbindung der Formel IV in der Regel auch zur Umwandlung des Hydroxyalkylsubstituenten in einen Acyloxyalkylsubstituenten führt. Letzterer kann jedoch leicht zu dem gewünschten Hydroxyalkylsubstituenten selektiv rückhydrolysiert werden.

Die Mehrzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel III und IV ist bekannt, bei einigen davon handelt es sich jedoch um bekannte Verbindungen (vgl. z.B. Yakugaku Zasshi, 91, 425 (1971); 91, 436 (1971), "Annalen", 596, 117 (1955), und "Chem.Ber.", 1928 (1959)).

Verbindungen der Formel III, in denen die Acylaminogruppe sich in der 2-Position des Oxazol kerns befindet, können durch Kondensation eines α-Hydroxy- oder α-Acyloxyketons oder -Aldehyds mit jeweils den folgenden Formeln



worin  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Cyanamid oder einem monosubstituierten Cyanamid der Formel



VII

worin  $R^1$  wie oben definiert ist, hergestellt werden. Alternativ kann jede ähnliche Verbindung V oder VI verwendet werden, die anstelle der Acylgruppe eine geeignete austretende Gruppe aufweist. Diese Kondensation kann in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators (letzterer ist stark bevorzugt) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. wäbrigem Dioxan, durchgeführt werden. Ein bevorzugter saurer Katalysator ist wäßrige HCl und ein bevorzugter basischer Katalysator ist wäßriges NaOH. Die Kondensations- und Cyclisierungsreaktion liefern das Zwischenprodukt 2-substituiertes-Aminooxazol der Formel III.

Cyanamid und seine Niedrigalkyllderivate, d.h. die Methyl- und Äthyllderivate, sind bekannt (vgl. "J. Org. Chem.", 38, 1325, 1973). Andere Cyanamide sind neu und können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel  $R^1NH_2$ , worin  $R^1$  wie oben definiert ist, mit Bromcyan hergestellt werden. Es sei darauf hingewiesen, daß im allgemeinen die Cyanamide instabil sind und daß sie demzufolge unmittelbar nach der Herstellung verwendet werden sollten oder, wenn sie gelagert werden, mit Essigsäure oder Bromcyan stabilisiert sein sollten.

Die Acylierung der Verbindungen der Formel III kann mit einem Säurehalogenid der Formel  $R^2CO-X$ , worin X Chlor oder Brom bedeutet und  $R^2$  wie oben definiert ist, in Gegenwart eines Protonenakzeptors, z.B. Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol,



durchgeführt werden. Die Acylierung kann auch durch Erhitzen des Aminooxazols der Formel III mit einem geeigneten Säureanhydrid  $(R^2CO)_2O$ , in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Der Fachmann ersieht daraus sofort, daß auch die verschiedensten anderen Acylierungsbedingungen angewendet werden können (vgl. z.B. A.J. Beckwith, "The Chemistry of Amides", 1971, Buehler und Pearson, "Survey of Organic Synthesis", 1970, Sandler und Karo, "Organic Functional Group Preparations", 1968, Fieser und Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1968, und dgl.).

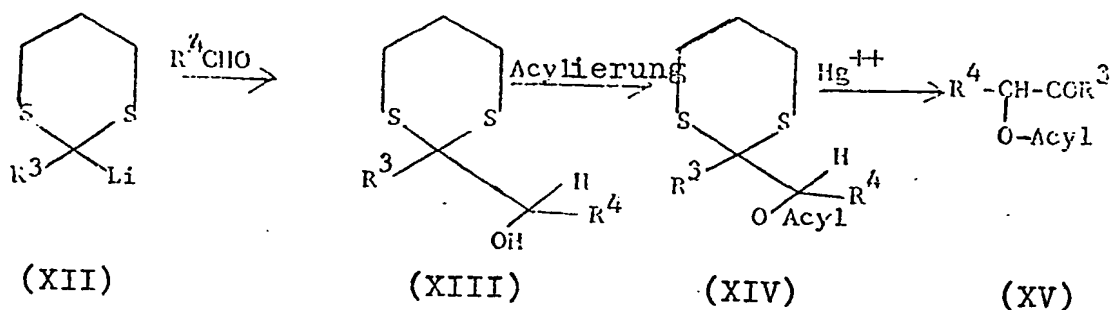
Wenn es erwünscht ist, daß  $R^1$  und  $R^2$  einen Lactamring bilden, wird ein Aminooxazol der Formel  $ArNH_2$  mit einem  $\omega$ -Halogenacylhalogenid acyliert und das daraus resultierende Halogenacylaminooxazol wird in Gegenwart eines kräftigen Protonenakzeptors, wie DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) cyclisiert.

Die Verbindungen der Formel IV können alkyliert werden durch Auflösen des Amids in einem geeigneten inerten, wasserfreien, polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Herstellen eines Alkalimetallsalzes davon mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, und anschließendes Behandeln des Salzes mit einem Alkylierungsmittel der Formel  $R^1X^1$ , worin  $X^1$  ein reaktionsfähiges Atom, z.B. ein Halogenatom, oder eine reaktionsfähige Gruppe, z.B. eine Alkylsulfatgruppe, bedeutet. Alternativ kann das oben erwähnte Hydrid durch ein geeignetes wasserfreies Alkalimetallcarbonat, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, wie Methyläthylketon oder Dimethylformamid, ersetzt werden. Im letzteren Falle wird die Reaktionsmischung vorzugsweise erhitzt, um die Alkylierung zu erzielen. Natürlich können auch andere als die oben angegebenen Alkylierungs-

mittel und Alkylierungsreaktionsbedingungen verwendet bzw. angewendet werden, was für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich ist.

Es sei darauf hingewiesen, daß zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin die Acylaminogruppe sich in der 4-Stellung des Oxazolringes befindet, präparative Schwierigkeiten auftreten können, wenn nicht eine Verbindung der Formel III zuerst acyliert und das Produkt der Formel IV dann alkyliert wird. Das heißt mit anderen Worten, für die Herstellung der 4-Acylaminooxazole der Formel I ist es höchst erwünscht, daß die Acylierung der Alkylierung vorausgeht. Selbstverständlich erstreckt sich die vorliegende Erfindung nicht nur auf das Gesamtverfahren zur Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen, wie es oben beschrieben worden ist, sondern auch auf die einzelnen Synthesestufen, wie sie hier beschrieben werden, und Kombinationen aus zwei oder mehreren solcher Synthesestufen.

Die meisten der Zwischenprodukte der oben angegebenen Formeln V und VI stellen entweder bekannte Verbindungen dar oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. z.B. "Ind. Eng. Chem.", 39, 55 (1949) und "Org. Synth. Coll.", Band II, Seite 5). Ein neues und bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel VI ist jedoch das in der von der gleichen Anmelderin am gleichen Tage mit dem Titel "Verfahren zur Herstellung von  $\alpha$ -Acyloxyketonen und -aldehyden" unter Beanspruchung der Priorität der britischen Provisional Specification No. 58352/73 vom 17. Dezember 1973 eingereichten Patentanmeldung beschrieben, welches die Addition des Aldehyds  $R^4CHO$  an ein 2-Lithio-2- $R^3$ -substituiertes -1,3-dithian mit anschließender Acylierung und Entfernung des Dithioacetalrestes durch Quecksilber(II)ionen unterstützte Hydrolyse entsprechend dem folgenden Reaktionsschema umfaßt



Wie oben erwähnt, stellen viele Zwischenprodukte der Formeln III und IV neue Verbindungen dar. Diese neuen Verbindungen können durch die allgemeine Formel dargestellt werden



worin Ar wie oben definiert ist und Q die Gruppe  $\text{R}^1$  oder  $-\text{COR}^2$  bedeutet, mit der Maßgabe, daß dann,

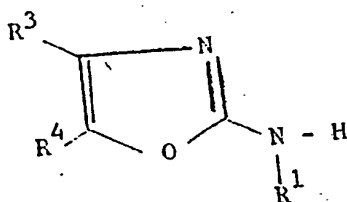
- (a) wenn Q  $-\text{COR}^2$  bedeutet und die  $-\text{NHQ}$ -Gruppe in der 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist,  $\text{R}^2$  nicht  $\text{C}_{2-6}$ -Alkyl sein kann, wenn
- (i) eine der 4- und 5-Positionen des Oxazolkerns unsubstituiert ist, wobei die andere durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert ist,
  - (ii) beide 4- und 5-Positionen des Oxazolkerns durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sind oder
  - (iii) der Oxazolkern unsubstituiert ist;
- (b) wenn Q  $-\text{COR}^2$  bedeutet und wenn die  $\text{NHQ}$ -Gruppe in der 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist, kann  $\text{R}^2$  nicht Methyl oder unsubstituiertes Phenyl bedeuten;
- (c) wenn Q  $\text{R}^1$  bedeutet, können die beiden anderen Positionen in dem Oxazolkern, die nicht durch die  $-\text{NHR}^1$ -Gruppe besetzt sind, nicht beide durch unsubstituierte Phenylgruppen besetzt sein;

- 12 -

- 11 -

- (d) wenn  $Q$   $R^1$  bedeutet und die  $-NHR^1$ -Gruppe sich in der 2-Position des Oxazolkerns befindet, kann  $R^1$  nicht Äthyl sein, wenn die 4- und 5-Positionen in dem Oxazolring beide durch Methyl substituiert sind.

Eine bevorzugte Klasse von Aminzwischenprodukten der Formel VIII sind solche der Formel



IX

worin  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl und  $R^1$   $C_{3-6}$ -Alkyl bedeuten.

Die Verbindungen der Formeln I und II haben sich als brauchbar erwiesen für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von akuten Überempfindlichkeitserkrankungen, wie z.B. Asthma, und für die Linderung des Status asthmaticus. In bestimmten Fällen haben sich die Verbindungen als brauchbar erwiesen für Erkrankungen, bei denen übermäßige Mengen an Prostaglandinen freigesetzt werden, und als Atmungsstimulans. Die Verbindungen weisen eine geringe Toxizität auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zubereitungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden und für diesen Zweck können sie zu den verschiedensten Formen verarbeitet werden. Die Verbindungen oder Zubereitungen können auf oralem und rectalem Wege, topisch, parenteral, beispielsweise durch Injektion und durch

kontinuierliche oder diskontinuierliche intraarterielle Infusion, in Form von beispielsweise Tabletten, Pastillen, Sublingualtabletten, Briefchen, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben, welche die aktive Verbindung beispielsweise in einer geeigneten Base in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-% enthalten, weichen und harten Gelatine kapseln, Suppositorien, Injektionslösungen und Suspensionen in physiologisch verträglichen Medien und in Form von steril verpackten Pulvern verabreicht werden, die an ein Trägermaterial adsorbiert sind zur Herstellung von Injektionslösungen. Für diesen Zweck können die Zubereitungen zweckmäßig in Form einer Dosierungseinheit vorliegen, wobei vorzugsweise jede Dosierungseinheit 5 bis 500 (5,0 bis 50 mg im Falle der parenteralen Verabreichung, 5,0 bis 50 mg im Falle der Inhalation und 25 bis 500 mg im Falle der oralen oder rectalen Verabreichung) einer Verbindung der Formel I enthalten. Es können Dosen von 0,5 bis 300 mg/kg pro Tag, vorzugsweise von 0,5 bis 20 mg/kg des aktiven Bestandteils verabreicht werden, obgleich es natürlich klar ist, daß die jeweils zu verabreichende Menge der Verbindung oder Verbindungen der Formel I oder II vom Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände einschließlich des Zustandes des zu behandelnden Patienten, der Wahl der zu verabreichenden Verbindung und der Wahl des Verabreichungsweges bestimmt wird und daß deshalb die Erfindung keineswegs auf den oben angegebenen bevorzugten Dosisbereich beschränkt ist.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "Dosierungseinheitsform" ist eine physikalisch diskrete Einheit zu verstehen, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils, im allgemeinen in Mischung mit einem pharmazeutischen Verdünnungsmittel dafür oder anderweitig in Assoziation

- 45 -

. 13 .

mit einem pharmazeutischen Träger enthält, wobei die Menge des aktiven Bestandteils so ist, daß eine oder mehrere Einheiten normalerweise für eine einzige therapeutische Verabreichung erforderlich sind oder im Falle unterteilbarer Einheiten, wie bei eingekerbten (gerillten) Tabletten, mindestens ein Bruchteil, beispielsweise die Hälfte oder ein Viertel einer unterteilbaren Einheit, für eine einzige therapeutische Verabreichung erforderlich ist.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bestehen normalerweise aus mindestens einer Verbindung der Formel I in Mischung mit einem Träger oder verdünnt durch einen Träger oder eingeschlossen oder eingekapselt durch einen verdaubaren Träger in Form einer Kapsel, eines Briefchens, eines Kachets, eines Papiers oder eines anderen Behälters oder durch einen entfernbaren Behälter, wie z.B. eine Ampulle. Der Träger oder das Verdünnungsmittel kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Hilfsstoff, Träger oder Medium für die aktive therapeutische Substanz dient.

Einige Beispiele für Verdünnungsmittel oder Träger, die in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, abgerauchtes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidin, Ketostearylalkohol, Stärke, modifizierte Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakao-butter, äthoxylierte Ester, Theobromaöl, Erdnußöl, Alginate, Traganth, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthyllactat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantrioleat, Sorbitan-

- 24 -

. 14.

sesquioleat und Oleylalkohol sowie Treibmittel, wie z.B. Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan. Bei Tabletten kann ein Schmiermittel eingearbeitet werden, welches das Ankleben und Haften der gepulverten Bestandteile in den Düsen und auf dem Stempel der Tablettiervorrichtung verhindert. Für diesen Zweck können beispielsweise Aluminium-, Magnesium- oder Calciumstearat, Talk oder Mineralöl verwendet werden.

Beispiele für die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind folgende:

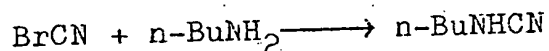
2-(N-Butylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylpentanamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylhexanamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylpivalamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcyclopropancarboxamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcyclobutancarboxamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcyclopentancarboxamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcyclohexancarboxamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcycloheptancarboxamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylphenylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylphenylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-2-chlorbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-3-chlorbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-4-chlorbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-2-methoxybenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-4-methoxybenzamido)-4-methyloxazol

2-(N-Butyl-4-toluamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-3-trifluormethylbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyl-4-nitrobenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Methylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Methylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N,2-Diäthylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Isopropylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Isopropylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Isopropylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Isopropylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-s-Butylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-s-Butylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-s-Butylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-s-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Hexylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Hexylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Benzylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Benzylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Benzylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Benzylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-n-Propylpentamido)-4-methyloxazol  
2-(N-[2-Methoxyäthyl]acetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-[2-Methoxyäthyl]propionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-[2-Methoxyäthyl]butyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-[2-Methoxyäthyl]2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-[2-Methoxyäthyl]isobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Allylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Allylpropionamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Allylbenzamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Allylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Allyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyldibromacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Äthylacetamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Äthylbutyramido)-4-methyloxazol



2-(N-Äthylacetamido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Äthylpropionamido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Äthylbutyramido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Äthylisobutyramido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Butylacetamido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Butylpropionamido)-4,5-dimethyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-oxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4-isopropyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4-cyclohexyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4-phenyloxazol  
2-(N-Butylisobutyramido)-4-butyloxazol  
1-(4-Methyloxazol-2-yl)-2-pyrrolidon  
2-(N-Allylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Cinnamylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Crotylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Dimethylallylisobutyramido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcinnamamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylacrylamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butyldimethylacrylamido)-4-methyloxazol  
2-(N-Butylcrotonamido)-4-methyloxazol.

Die folgenden Beispiele sollen die Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen erläutern, ohne sie jedoch darauf zu beschränken. Bei den in den folgenden Beispielen angegebenen Siedepunkten handelt es sich um die Luftbadtemperatur, d.h. die Verbindungen wurden in einer Kugelrohr-Destillationsapparatur destilliert und die angegebene Temperatur war diejenige des Luftbades, welches den Destillationskolben während der Destillation des Produktes umgab.

Beispiel 1(a) n-Butylcyanamid

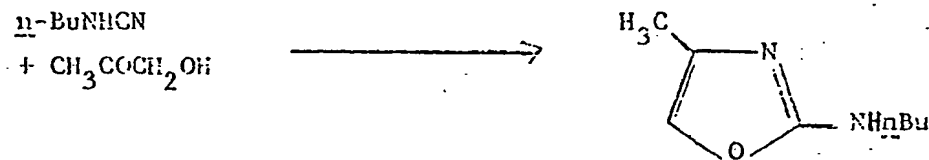
94,6 g (0,88 M) Bromcyan in 200 ccm trockenem Äther wurden mit 200 g (1,88 M) wasserfreiem Natriumcarbonat gerührt und während der Zugabe von 88 g (0,88 M) n-Butylamin über einen Zeitraum von 1 Stunde bei -20 bis -10°C gehalten. Das Rühren wurde 1 weitere Stunde lang fortgesetzt, wobei die Temperatur auf 0°C anstieg. Die Mischung wurde dann filtriert und eingedampft, wobei 84 g (96 %) eines farblosen Öls zurückblieben. Eine Probe dieses Öls (50 g) wurde bei 100°C/2 mm in Form einer farblosen beweglichen Flüssigkeit destilliert, die schnell polymerisierte, wenn sie nicht, wie nachfolgend angegeben, stabilisiert wurde.

Da Alkylcyanamide instabil sind, wurde 1 Gew.% Bromcyan zu dem Cyanamidprodukt der Umsetzung zugegeben. In Gegenwart dieses Stabilisierungsmittels konnte das nach der obigen Reaktion hergestellte n-Butylcyanamid bei Raumtemperatur gelagert werden, wobei keine oder nur eine geringfügige Zersetzung auftrat.

Wenn die nachfolgenden Reaktionen in wässrigen Medien durchgeführt werden sollten, wurde das Cyanamid in einem geeigneten, mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (vorzugsweise THF) durchgeführt und das Isolierverfahren wurde weggelassen.

(b) (i) 2-Butylamino-4-methyloxazol

Durch eine Base katalysiertes Verfahren



13 g (0,13 M) n-Butylcyanamid und 9,7 g (0,13 M) Hydroxyacetone in 25 ccm Dioxan wurden gerührt, während 70 ccm (0,15 M) einer 2n Natriumhydroxydlösung zuge-  
tropft wurden. Die Temperatur stieg spontan auf 35°C an. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Rühren wei-  
tere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur fortgesetzt. Dann wurden 100 ccm Wasser zugegeben und das Produkt wurde in Äther isoliert. Der Ätherextrakt wurde mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein blaßgelbes Öl zurückblieb. Die Destillation ergab 14,6 g (73 %) eines farblosen Öls, Kp. 80°C/0,5 mm.

(ii) Säurekatalysiertes Verfahren

2,25 g (0,03 M) kaltes Hydroxyacetone (10°C) und 2,75 ccm konzentrierte Chlorwasserstoffsäure wurden mit 3 g (0,03 M) Butylcyanamid behandelt. Nach der Zugabe (5 Minuten) wurde das Kühlbad entfernt und die Temperatur wurde auf 40°C ansteigen gelassen. Nach einer weiteren Stunde wurde die Lösung in 50 ccm kalte 5 n NaOH ge-  
gossen und das Produkt wurde durch Extraktion in Äther isoliert. Der Extrakt wurde mit einer Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei 3,5 g eines gelben Öls zurückblieben. Die Destillation ergab

- 19 -

2,6 g (56 %) eines farblosen Produkts, das mit dem in Beispiel 1 (b) (i) erhaltenen Produkt identisch war.

(iii) 1-Gefäß-Verfahren

1.457 g (13,75 Mol) Bromcyan wurden in 7 l trockenem THF gelöst und es wurden 2.914 g (27,5 Mol) wasserfreies Natriumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde unter  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter starkem Rühren wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde langsam 1 kg (13,67 Mol) n-Butylamin zugegeben, wobei die Temperatur unter  $-10^{\circ}\text{C}$  gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 Minuten lang bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann auf  $+10^{\circ}\text{C}$  erwärmen gelassen und filtriert. Die Feststoffe wurden mit 500 ml THF gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden mit 7 l Wasser verdünnt und es wurden 2,8 kg (20,41 Mol) 54 Gew./Gew.%iges wässriges Acetol zugegeben. Während der Zugabe von 500 ml 50 %igem wässrigem Natriumhydroxyd über einen Zeitraum von 15 Minuten unter  $\text{N}_2$  wurde stark gerührt. Nach der Zugabe wurde die Mischung weitere 1 1/2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann viermal mit 2 1/2 l Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das dabei erhaltene Öl wurde unter Vakuum destilliert, wobei 1.705 g (81 %) des Amins in Form eines blaßgelben Öls erhalten wurden, Kp.  $92$  bis  $94^{\circ}\text{C}/1$  mm. .

Beispiele 2 bis 8

Unter Anwendung von Bedingungen, die analog zu den in Beispiel 1 (b) (i) oder (iii) waren, wurden die

folgenden Amine hergestellt:

2-Methylamino-4-methyloxazol, F. 61 bis 63°C

2-Butylamino-4-hydroxymethyloxazol, F. 57 bis 59°C

2-(p-Chlorbenzylamino)-4-methyloxazol, F. 110 bis 111°C

5-Hydroxymethyl-2-butylaminooxazol, F. 87 bis 88°C

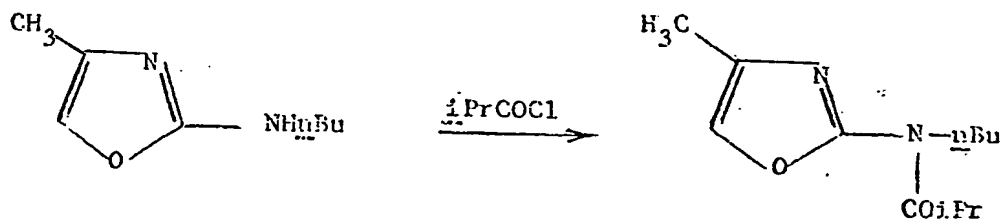
2-Benzylamino-4-methyloxazol, F. 112°C

2-Hexylamino-4-methyloxazol, Kp. 86 bis 88°C/0,03 mm

2-Pentylamino-4-methyloxazol, Kp. 87°C/1,0 mm.

#### Beispiel 9

#### 2-(N-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol



106,7 g (0,69 M) 2-(N-Butylamino)-4-methyloxazol und 110 g (0,77 M) Triäthylamin wurden in 1.500 ccm trockenem Benzol gemeinsam gerührt, während 81,0 g (0,76 M) Isobutyrylchlorid zugegeben wurden. Die Mischung wurde 15 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde 1 l Wasser zugegeben. Nach weiterem einstündigem Rühren wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit 2 x 500 ccm

2n Chlorwasserstoffsäure, 2 x 500 ccm einer 10 %igen Natriumcarbonatlösung und 2 x 500 ccm einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten organischen Phase erhielt man ein Öl, das destilliert wurde unter Bildung von 118 g (80 %) 2-(N-Butylisobutyranido)-4-methyloxazol, Kp. 75 bis 76°C/0,15 mm, das bei Raumtemperatur als Öl vorlag, das jedoch beim Abkühlen auf 0°C kristallisierte.

Analyse für  $C_{12}H_{20}N_2O_2$ :

ber.	C 64,26	H 8,98	N 12,49	O 14,26 %
gef.	64,43	9,06	12,21	14,02 %

#### Beispiel 10

##### 2-(N-Butylpivalamido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung, die einen Kp. von 89 bis 91°C/0,35 mm aufwies, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9 hergestellt, wobei die Reaktionsmischung unter Rückfluß 9 Stunden lang erhitzt wurde.

Analyse für  $C_{13}H_{22}N_2O_2$ :

ber.	C 65,51	H 9,31	N 11,76 %
gef.	65,25	9,09	11,51 %

#### Beispiel 11

##### 2-(N-Butylcyclobutancarboxamido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung, die einen Kp. von 107 bis 108°C/0,2 mm aufwies, wurde auf die gleiche Weise wie in

Beispiel 9 hergestellt, wobei die Reaktionsmischung unter Rückfluß 1 Stunde lang erhitzt wurde.

Analyse für  $C_{13}H_{20}N_2O_2$ :

ber.	C 66,07	H 8,53	N 11,86 %
gef.	66,22	8,30	11,63 %.

### Beispiel 12

#### 2-(N-Butylcyclopentancarboxamido)-4-methyloxazol

Die Verbindung, die einen Kp. von 109 bis 110°C/0,15 mm aufwies, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9 hergestellt, wobei die Reaktionsmischung 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt wurde.

Analyse für  $C_{14}H_{22}N_2O_2$ :

ber.	C 67,17	H 8,86	N 11,19 %
gef.	66,97	8,65	11,44 %.

### Beispiel 13

#### 2-(N-Butylbutyramido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung, die einen Kp. von 96 bis 98°C/1 mm aufwies, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9 hergestellt.

Analyse für  $C_{12}H_{20}N_2O_2$ :

ber.	C 64,26	H 8,98	N 12,49 %
gef.	63,98	8,88	12,76 %.

Beispiel 14

2-(N-Butylisobutyramido)-4,5-dimethyloxazol

Das 2-Butylamino-4,5-dimethyloxazol, Kp. 79 bis 81°C/  
/0,1 mm, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1  
unter Verwendung von Acetoin hergestellt und es wurde  
wie in Beispiel 9 acyliert unter Bildung des Produkts,  
Kp. 78 bis 79°C/0,06 mm.

Analyse für  $C_{13}H_{22}N_2O_2$ :

ber.	C 65,51	H 9,31	N 11,76 %
gef.	65,33	9,45	11,56 %.

Beispiel 15

2-(N-Butylbenzamido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung, die einen Kp. von 118 bis 120°C/0,1  
mm hatte, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9  
hergestellt, wobei die Reaktionsmischung unter Rück-  
fluß 1 1/2 Stunden lang erhitzt wurde.

Analyse für  $C_{15}H_{18}N_2O_2$ :

ber.	C 69,74	H 7,02	N 10,85 %
gef.	69,55	6,81	11,05 %.

Beispiel 16

2-(N-Butyl-4-chlorbenzamido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung, die einen Kp. von 136 bis 138°C/0,15 mm



hatte, wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9 hergestellt, wobei die Reaktionsmischung 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wurde.

Analyse für  $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$ :

ber.	C 61,54	H 5,85	N 9,57	Cl 12,11 %
gef.	61,67	5,61	9,34	12,30 %.

### Beispiel 17

#### 2-(N-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol

15,0 g (0,0974 Mol) 2-N-Butylamino-4-methyloxazol und 22 ccm Isobuttersäureanhydrid wurden 15 Minuten lang bei 90°C erhitzt. Die Mischung wurde dann abkühlen gelassen und 1 Stunde lang gerührt. Das überschüssige Reagens wurde durch Verdampfen entfernt und nach dem Destillieren des dabei erhaltenen roten Öls erhielt man die gewünschte Verbindung in einer Menge von 16,1 g (Ausbeute 74 %), Kp. 75 bis 76°C/0,15 mm.

### Beispiel 18

#### 2-(N-Butylpropionamido)-4-methyloxazol

Das Verfahren des Beispiels 17 wurde wiederholt unter Verwendung von 15,0 g (0,0974 Mol) 2-N-Butylamino-4-methyloxazol und 25 ccm Propionsäureanhydrid. Das gewünschte Produkt wurde in einer Menge von 12,9 g (Ausbeute 63 %) erhalten, Kp. 73 bis 75°C/0,15 mm.

Beispiel 19

2-Amino-4-methyloxazol

125 ml einer 5n Natriumhydroxydlösung wurden zu einer gerührten Lösung von 74 g (1 Mol) Hydroxyaceton und 42 g (1 Mol) Cyanamid in 110 ml Wasser zugetropft. Die Mischung wurde schnell heiß und wurde auf 20°C abgekühlt und bei dieser Temperatur 1 Stunde lang gerührt und dann mit 3 x 250 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert und man erhielt 76,8 g (78 %) Produkt, Kp. 66 bis 67°C/0,5 mm,  $n_d^{23}$  1,495.

Beispiel 20

2-(2-Äthylbutyramido)-4-methyloxazol

Eine gerührte Lösung von 8,8 g (0,089 Mol) 2-Amino-4-methyloxazol, hergestellt wie in Beispiel 19, und 19,0 g (0,089 Mol) 2-Äthylbuttersäureanhydrid in 50 ml Toluol wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Mischung wurde mit einer Natriumcarbonatlösung, dann mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulphat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisiert und man erhielt 10,1 g (58 %) weiße Kristalle, F. 106°C.

Beispiele 21 bis 34

Durch geeignete Modifizierung der Ausgangsmaterialien und der Reaktionsbedingungen, wie sie in Beispiel 20 beschrieben worden sind, wurden die folgenden Amide hergestellt:

- 2-Isobutyramido-4-methyloxazol, F. 110 bis 111°C
- 2-Trifluoracetamido-4-methyloxazol, F. 173 bis 175°C
- 2-Butyramido-4-methyloxazol, F. 99°C
- 2-Butyramido-4-äthyloxazol, F. 85°C
- 2-Isobutyramido-5-äthyloxazol, F. 118°C
- 2-Acetamido-4-äthyloxazol, F. 96 bis 98°C
- 2-Trifluoracetamido-4-äthyloxazol, F. 143°C
- 2-Isobutyramido-5-methyloxazol, F. 109°C
- 2-Hexanamido-4-methyloxazol, F. 66°C
- 2-Valeramido-4-methyloxazol, F. 84 bis 85°C
- 2-Butyramido-4,5-dimethyloxazol, F. 82 bis 83°C
- 2-Propionamido-4,5-dimethyloxazol, F. 119 bis 120°C
- 2-Propionamido-4-methyloxazol, F. 113 bis 114°C.

Beispiel 35

2-(N-Äthyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol

2,8 g (0,058 Mol) einer 50 %igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl wurden in kleinen Portionen zu einer gerührten Lösung von 8,0 g (0,041 Mol) 2-(2-Äthylbutyramido)-4-methyloxazol in 100 ml Dimethyl-

formamid bei -5 bis 0°C zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann wurden 4,7 ml (0,058 Mol) Äthyljodid zugegeben. Die Mischung wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 250 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 100 ml Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, dann mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert und man erhielt 4,7 g (51 %) des Produkts, Kp. 71 bis 72°C/0,3 mm.

Analyse für  $C_{12}H_{20}N_2O_2$ :

ber.	C 64,26	H 8,98	N 12,49 %
gef.	64,10	8,69	12,35 %.

### Beispiel 36

#### 2-(4-Chlorbutyramido)-4-methyloxazol

5,0 g (0,0509 Mol) 2-Amino-4-methyloxazol wurden in 100 ml trockenem Benzol gelöst und es wurden 5,70 g (0,0563 Mol) Triäthylamin zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur stark gerührt und es wurden schnell 7,88 g (0,0558 Mol) 4-Chlorbutyrylchlorid in 50 ml trockenem Benzol zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Mischung 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde in einen Scheidetrichter gegeben und nacheinander einmal mit 100 ml Wasser, zweimal mit 100 ml einer 10 %igen  $Na_2CO_3$ -Lösung und dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft. Das Produkt wurde aus Äthylacetat/Hexan

umkristallisiert und man erhielt 2,47 g (Ausbeute 23,92 %) Produkt, F. 98°C.

### Beispiel 37

#### 1-(4-Methyloxazol-2-yl)-2-pyrrolidon

2,20 g (0,0108 Mol) 2-(4-Chlorbutyramido)-4-methyloxazol, hergestellt wie in Beispiel 36, wurden unter Rühren und unter Stickstoff in 350 ml trockenem Benzol gelöst und unter Rühren wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten 1,47 g (0,0118 Mol) 1,5-Diazobicyclo[4.3.0]non-5-en in 50 ml trockenem Benzol zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt, über Nacht in eine Folie eingepackt. Die organische Schicht wurde mit 3 x 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde aus Äthylacetat/Hexan umkristallisiert und man erhielt 0,75 g (41,57 %) Produkt, F. 116°C.

### Beispiel 38

#### 2-(N-Butylamino)-4-phenyloxazol

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung von Phenacylalkohol und Butylcyanamid. Nach dem Destillieren des Produkts wurde ein farbloses Öl in einer Menge von 5,0 g (Ausbeute 47 %) erhalten, Kp. 134°C/0,1 mm, das beim Stehenlassen kristallisierte. Eine analytische Probe, die sich in Form von Nadeln aus Petroläther (40 bis 60°C) abschied, hatte einen F. von 52 bis 53°C.

Analyse für  $C_{13}H_{16}N_2O$ :

ber.	C 72,2	H 7,45	N 12,95 %
gef.	71,9	7,2	13,2 %.

### Beispiel 39

#### 2-(N-Butylisobutyramido)-4-phenyloxazol

2-(N-Butylamino)-4-phenyloxazol wurde wie in Beispiel 9 beschrieben mit Isobutyrylchlorid acyliert. Beim Destillieren wurde ein fast farbloses Öl in einer Menge von 4,9 g (80 %) erhalten, Kp.  $140^{\circ}C$  (Luftbadtemperatur)/1 mm.

Analyse für  $C_{17}H_{22}N_2O_2$ :

ber.	C 71,3	H 7,7	N 9,8 %
gef.	71,4	7,5	9,6 %.

### Beispiel 40

#### 2-(N-Butylamino)-4-isopropyloxazol

Das Verfahren des Beispiels 1 wurde wiederholt, wobei das Ketoacetat  $(CH_3)_2CH\overset{O}{\parallel}C-CH_2OAc$  und Butylcyanamid verwendet wurden. Nach der Destillation erhielt man 3,5 g (68 %) eines farblosen Produkts, Kp.  $130^{\circ}C$  (Luftbadtemperatur)/0,3 mm.

Analyse für  $C_{10}H_{18}N_2O$ :

ber.	C 66,0	H 10,0	N 15,4 %
gef.	65,8	10,2	15,1 %.

Beispiel 41

2-(N-Butylisobutyramido)-4-isopropylloxazol

2-(N-Butylamino)-4-isopropylloxazol wurde wie in Beispiel 9 beschrieben mit Isobutyrylchlorid acyliert. Nach der Destillation erhielt man 4,5 g (68 %) eines farblosen Öls, Kp. (Luftbadtemperatur) 145°C/0,7 mm.

Analyse für  $C_{14}H_{24}N_2O_2$ :

ber.	C 66,7	H 9,6	N 11,1 %
gef.	66,7	10,0	10,9 %.

Beispiel 42

2-(N-Butylacetamido)-4-methyloxazol

Das Verfahren des Beispiels 17 wurde wiederholt unter Verwendung von 15,0 g (0,0974 Mol) 2-Butylamino-4-methyloxazol und 25 ccm Essigsäureanhydrid. Das Produkt wurde in einer Menge von 14,4 g (Ausbeute 75,4 %) erhalten, Kp. 58 bis 60°C/0,1 mm.

Beispiel 43

2-(N-Benzylisobutyramido)-4-methyloxazol

Diese Verbindung wurde zweckmäßig wie in Beispiel 9 hergestellt, Gewicht 7,2 g, Kp. 124°C/0,6 mm.

Beispiel 442-(N-[3-Chlorbenzyl]isobutyramido)-4-methyloxazol

11,1 g (0,066 Mol) 2-Isobutyramido-4-methyloxazol, hergestellt wie in Beispiel 20, wurden in trockenem Dimethylformamid gelöst. Es wurden 10,47 g (0,076 Mol) festes Kaliumcarbonat und 15,6 g (0,076 Mol) 3-Chlorbenzylbromid zugegeben und die gerührte Mischung wurde 2 Stunden lang auf 70°C erhitzt, abgekühlt und in kaltes Wasser gegossen. Die Lösung wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert und man erhielt 12,3 des Produkts, Kp. 115 bis 120°C/0,08 mm.

Beispiele 45 bis 171

Unter Anwendung von Verfahren analog zu den in den Beispielen 1 bis 44 angewendeten Verfahren wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(N-Butylpentanamido)-4-methyloxazol, Kp. 88 bis 91°C/0,2 mm

2-(N-Butylhexanamido)-4-methyloxazol, Kp. 102°C/0,3 mm

2-(N-Butyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 127°C/2,5 mm

2-(N-Butylcyclopropancarboxamido)-4-methyloxazol, Kp. 97 bis 100°C/0,5 mm

2-(N-Butylcyclohexancarboxamido)-4-methyloxazol, F. 46,5 bis 48,5°C

2-(N-Butylcycloheptancarboxamido)-4-methyloxazol, Kp.



- 138 bis 141°C/1 mm
- 2-(N-Butylphenylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 126 bis 130°C/0,2 mm
- 2-(N-Butyl-3-phenylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp. 137 bis 138°C/0,2 mm
- 2-(N-Butyl-2-chlorbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 130 bis 131°C/0,2 mm
- 2-(N-Butyl-3-chlorbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 145 bis 147°C/0,4 mm
- 2-(N-Butyl-2-methoxybenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 158 bis 160°C/0,8 mm
- 2-(N-Butyl-4-methoxybenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 162 bis 163°C/1,0 mm
- 2-(N-Butyl-4-toluamido)-4-methyloxazol, Kp. 139 bis 140°C/0,7 mm
- 2-(N-Butyl-3-trifluormethylbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 114 bis 115°C/0,3 mm
- 2-(N-Butyl-4-nitrobenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 178 bis 180°C/1,0 mm
- 2-(N-Methylacetamido)-4-methyloxazol, F. 27 bis 29°C
- 2-(N-Methylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 49 bis 50°C/0,35 mm
- 2-(N-Äthylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 50 bis 51°C/0,05 mm
- 2-(N-Äthylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 63 bis 64°C/0,1 mm
- 2-(N-Isopropylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 75°C/3,0 mm
- 2-(N-Isopropylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp. 65°C/0,5 mm
- 2-(N-Isopropylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 69°C/0,35 mm

- 2-(N-Isopropylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 60  
bis 62°C/0,4 mm
- 2-(N-s-Butylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 64°C/0,6 mm
- 2-(N-s-Butylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp. 76°C/0,4  
mm
- 2-(N-s-Butylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 75 bis  
76°C/0,5 mm
- 2-(N-s-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 82°C/  
/0,8 mm
- 2-(N-Hexylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 90 bis 92°C/  
/0,08 mm
- 2-(N-Hexylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 106 bis  
109°C/1,0 mm
- 2-(N-Benzylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 119 bis  
120°C/0,3 mm
- 2-(N-Benzylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp. 132 bis  
133°C/0,3 mm
- 2-(N-Benzylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 128°C/0,15  
mm
- 2-(N-Propylpentanamido)-4-methyloxazol, Kp. 83 bis  
84°C/0,2 mm
- 2-(N-[2-Methoxyäthyl] acetamido)-4-methyloxazol, Kp.  
84°C/0,6 mm
- 2-(N-[2-Methoxyäthyl] propionamido)-4-methyloxazol, Kp.  
88°C/0,4 mm
- 2-(N-[2-Methoxyäthyl] butyramido)-4-methyloxazol, Kp.  
96°C/0,4 mm
- 2-(N-[2-Methoxyäthyl] -2-äthylbutyramido)-4-methyl-  
oxazol, Kp. 98°C/0,4 mm
- 2-(N-[2-Methoxyäthyl] isobutyramido)-4-methyloxazol,  
Kp. 84 bis 85°C/0,05 mm

- 2-(N-Allylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 67°C/0,8 mm
- 2-(N-Allylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp. 75°C/0,8 mm
- 2-(N-Allylbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 119°C/0,7 mm
- 2-(N-Allylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 76°C/0,6 mm
- 2-(N-Allyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 83°C/0,65 mm
- 2-(N-Äthylacetamido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 61 bis 62°C/0,3 mm
- 2-(N-Äthylpropionamido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 68 bis 69°C/0,3 mm
- 2-(N-Äthylbutyramido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 68 bis 70°C/0,25 mm
- 2-(N-Äthylisobutyramido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 63 bis 65°C/0,25 mm
- 2-(N-Butylacetamido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 89 bis 91°C/1,0 mm
- 2-(N-Butylpropionamido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 86 bis 88°C/0,4 mm
- 2-(N-Butylisobutyramido)oxazol, Kp. 120°C/0,5 mm\*
- 2-(N-Butylisobutyramido)-4-cyclohexyloxazol, Kp. 165°C/0,4 mm\*
- 2-(N-Butylisobutyramido)-4-butyloxazol, Kp. 140°C/0,5 mm\*
- 2-(N-Butylacetamido)-5-acetoxymethyloxazol, Kp. 170°C/0,5 mm\*
- 5-Isobutyroxymethyl-2-(N-butyliisobutyramido)oxazol, Kp. 180°C/0,5 mm\*
- 5-Cyclohexyl-2-(N-butyliisobutyramido)oxazol, Kp. 170°C/0,5 mm

- 2-(N-Cyclopentylvaleramido)-4-methyloxazol, Kp. 102  
bis 104°C/0,2 mm
- 2-(N-2'-Methoxyäthylcyclopentancarboxamido)-4-methyl-  
oxazol, Kp. 117°C/1,0 mm
- 2-(N-2'-Phenäthylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp.  
126°C/0,6 mm
- 2-(N-2'-Phenäthylacetamido)-4-methyloxazol, Kp.  
122°C/0,5 mm
- 2-(N-Allylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 68°C/0,5  
mm
- 2-(N-β-Phenäthylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp.  
133°C/0,7 mm
- 2-(N-β-Phenäthylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp.  
128°C/0,65 mm
- 4-Isobutyroxymethyl-2-(N-butylisobutyramido)oxazol,  
Kp. 180°C/0,5 mm\*
- 2-(N-Butylbenzamido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 125 bis  
128°C/0,5 mm
- 2-(N-Butylvaleramido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 102 bis  
105°C/0,5 mm
- 2-(N-Butylcyclobutancarboxamido)-4,5-dimethyloxazol,  
Kp. 105 bis 107°C/0,5 mm
- 2-(N-Butylbutyramido)-4,5-dimethyloxazol, Kp. 95 bis  
98°C/0,5 mm
- 2-(N-Butyl-3-nitrobenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 152  
bis 155°C/0,2 mm
- 2-(N-[2-Methylbutyl]-butyramido)-4-methyloxazol, Kp.  
87°C/0,5 mm
- 2-(N-[2-Methylbutyl]-propionamido)-4-methyloxazol, Kp.  
82 bis 83°C/0,5 mm
- 2-(N-[2-Methylbutyl]-isobutyramido)-4-methyloxazol,  
Kp. 83°C/0,5 mm

- 2-(N-Pentylbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 130°C/0,7 mm
- 2-(N-Cyclohexylpropionamido)-4-methyloxazol, Kp.  
101°C/0,5 mm
- 2-(N-Äthylhexanamido)-4-methyloxazol, Kp. 94 bis  
96°C/0,7 mm
- 2-(N-Butylcyclohexancarboxamido)-4,5-dimethyloxazol,  
Kp. 122 bis 126°C/0,5 mm
- 2-(N-Butylcyclopentancarboxamido)-4,5-dimethyloxazol,  
Kp. 112 bis 116°C/0,5 mm
- 2-(N-Cyclohexylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 118°C/  
/0,7 mm
- 2-(N-Butyl-3,4-dichlorbenzamido)-4-methyloxazol, Kp.  
162 bis 165°C/1,0 mm
- 2-(N-Pentylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 98°C/0,8 mm
- 2-(N-Benzylbenzamido)-4-methyloxazol, F. 62°C
- 2-(N-Benzylvaleramido)-4-methyloxazol, Kp. 134°C/0,7  
mm
- 4,5-Dimethyl-2-(N-methylacetamido)oxazol, F. 40 bis  
42°C
- 2-(N-Butyl-1-adamantancarboxamido)-4-methyloxazol, Kp.  
160°C/0,3 mm
- 2-(N-Äthyl-2-äthylbutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 71  
bis 72°C/0,3 mm
- 2-(N-Butyl-4-fluorbenzamido)-4-methyloxazol, Kp. 120  
bis 122°C/0,3 mm
- 4-Methyl-2-(N-propylhexanamido)oxazol, Kp. 96 bis  
98°C/0,4 mm
- 4-Methyl-2-[N-(1-äthylpropyl)-butanamido]oxazol, Kp.  
58 bis 60°C/0,5 mm
- 4-Methyl-2-[N-(1-äthylpropyl)-pentamido]oxazol, Kp.  
91°C/0,5 mm

- 2-(N-Pentylpropanamido)-4-methyloxazol, Kp. 68°C/0,05 mm
- 2-(N-Pentylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 86 bis 87°C/0,4 mm
- 2-(N-Butylisobutyramido)-4-äthyloxazol, Kp. 140°C/0,5 mm\*
- 2-(N-Isopropylpentanamido)-4-methyloxazol, Kp. 77°C/0,3 mm
- 2-(N-Butyldichloracetamido)-4-methyloxazol, Kp. 112 bis 114°C/0,8 mm
- 2-(N-p-Chlorbenzylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 136°C/0,7 mm
- 2-(N-Hexylpropanamido)-4-methyloxazol, Kp. 106 bis 108°C/1,0 mm
- 2-(N-Butylchloracetamido)-4-methyloxazol, Kp. 96 bis 98°C/1,0 mm
- 2-(N-Butylisobutyramido)-4-methyl-5-hydroxyoxazol<sup>+</sup>
- (-) 2-(N-But-2-ylbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 86 bis 89°C/1,2 mm
- (+) 2-(N-But-2-ylbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 85 bis 88°C/1,5 mm
- 2-(N-Butyl-N-isobutyramido)-4-hydroxymethyloxazol, Kp. 185°C/0,3 mm\*
- 2-(N-Cyclohexylisobutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 108°C/0,8 mm
- 2-(N-Benzylhexanamido)-4-methyloxazol, Kp. 144°C/0,6 mm
- 2-(N-Butyl-4-chlorbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 124 bis 128°C/1,2 mm
- 2-(N-Prop-1-in-3-ylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 87°C/0,5 mm

- 2-(N-Butylisobutyramido)-4-p-chlorphenyloxazol, Kp. 200°C/0,5 mm\*
- 2-(N-Butylisobutyramido)-5-methyloxazol, Kp. 100°C/0,1 mm\*
- 1-(4-Methyloxazol-2-yl)-2-oxo-hexahydro-1H-azepin, Kp. 130°C/0,1 mm\*
- 2-(N-Cyclopentylisobutyramido)-4-methyloxazol, F. 73°C
- D(-)-2-(N-Butyl-2-methylbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 88 bis 92°C/0,6 mm
- L(+) 2-(N-Butyl-2-methylbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 88 bis 91°C/0,6 mm
- 2-(N-Butyl-2-methylbutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 82 bis 85°C/0,2 mm
- 2-(N-Butylacetamido)-4-carbäthoxyoxazol, Kp. 170°C/0,1 mm\*
- 2-(N-Butylisobutyramido)-5-phenyloxazol, Kp. 190°C/0,2 mm\*
- 2-[N-(3-Carbäthoxypropyl)isobutyramido]-4-methyloxazol, Kp. 122 bis 125°C/0,4 mm
- 2-(N-Cinnamylisobutyramido)-4-methyloxazol, Kp. 152 bis 156°C/1,0 mm
- 2-[N-(4-Methylbenzyl)isobutyramido]-4-methyloxazol, Kp. 120 bis 124°C/0,3 mm
- 2-[N-(3-Methylbenzyl)isobutyramido]-4-methyloxazol, Kp. 118 bis 122°C/0,3 mm
- 2-(N-Butylheptanamido)-4-methyloxazol, Kp. 106 bis 108°C/0,05 mm
- 2-(N-Butylcyclopentylacetamido)-4-methyloxazol, Kp. 124 bis 126°C/0,8 mm
- 2-(N-Cyclohexylmethylisobutanamido)-4-methyloxazol, Kp. 122 bis 124°C/0,8 mm

- 2-[N-(4-Methoxybenzyl)isobutyramido]-4-methyloxazol,  
Kp. 145 bis 148°C/0,4 mm
- 2-(N-Butylcinnamamido)-4-methyloxazol, Kp. 200°C/0,2  
mm
- 2-[N-(3-Carboxypropyl)octanamido]-4-methyloxazol, Kp.  
200°C/0,2 mm
- 2-[N-(3-Carbäthoxypropylpentanamido)-4-methyloxazol,  
Kp. 142 bis 145°C/0,6 mm
- 2-[N-(3-Chlorpropyl)pentanamido]-4-methyloxazol, Kp.  
118 bis 122°C/0,7 mm
- 2-[N-(3-Chlorpropyl)isobutyramido]-4-methyloxazol, Kp.  
99 bis 102°C/0,5 mm
- 2-(N-Butylbut-2-enamido)-4-methyloxazol, Kp. 150°C/  
/0,02 mm
- 2-(N-Butylisobutyramido)-5-äthyloxazol, Kp. 70 bis  
72°C/0,2 mm
- 2-(N-Butyltrifluoracetamido)-4-methyloxazol, Kp. 67  
bis 69°C/0,8 mm.

---

\* Die Temperatur wurde in einem Luftbad gemessen.

+ Der Siedepunkt wurde nicht bestimmt, die Massenspektraldaten stimmten jedoch mit der Struktur überein.

Die Mikroanalyse (C, H, N) für jede der in den Beispielen 45 bis 171 aufgezählten Verbindungen war (innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen) gleich dem erwarteten theoretischen Wert. Außerdem stimmten die Infrarot-, Ultraviolett- und magnetischen Protonenresonanzspektren mit den angenommenen Strukturen überein.



Beispiel 1725-Hydroxy-2-(N-butylisobutyramido)-4-methyloxazol

15 g (0,067 Mol) 4-Methyl-2-(N-butylisobutyramido)-oxazol in 100 ccm trockenem Methylenchlorid wurden auf 0°C abgekühlt, während 16 g (0,023 Mol) m-Chlorperbenzoesäure über einen Zeitraum von 1 Stunde zugegeben wurden. Die Mischung wurde dann 40 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallene m-Chlorbenzoesäure wurde dann abfiltriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ccm Äther aufgenommen und 1 Stunde lang mit einer 5 %igen wässrigen Natriumsulfitlösung gerührt. Die organische Phase wurde dann abgetrennt und nacheinander zweimal mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und dann getrocknet und eingedampft unter Bildung von 13,9 g eines braunen Öls.

Ein Teil des obengenannten Produkts (10 g) wurde in Äther gelöst und zweimal mit 25 ccm 1n NaOH gewaschen. Die gekühlte wässrige Phase wurde mit 2n Wasserstoffsäure angesäuert und in Äther extrahiert. Die (mit wässrigem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und Wasser) gewaschene organische Phase wurde getrocknet und eingedampft unter Bildung von 4,05 g eines gelben Öls. Das Produkt wurde dann an einer Aluminiumoxydsäule (Brockman-Qualität II, 200 g) chromatographiert. Durch Elution mit Äthylacetat wurden die weniger polaren Verunreinigungen entfernt, während das Produkt (2,5 g) mit 5 % MeOH/Äthylacetat extrahiert wurde.

Analyse für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ :

ber.	C 60,1	H 8,4	N 11,7 %
gef.	59,8	8,4	11,7 %.

Das Produkt wurde weiter charakterisiert durch Umwandlung desselben in seinen Methyläther mit Silberjodid und Methyljodid in DMF.

Analyse für  $C_{13}H_{22}N_2O_3$ :

ber.	C 61,5	H 8,7	N 11,0 %
gef.	61,6	8,8	11,3 %.

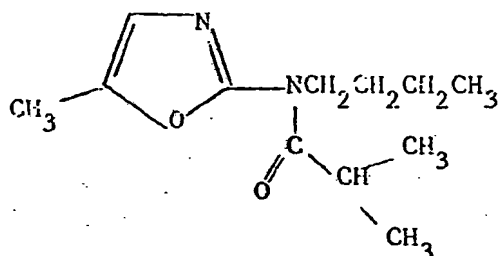
### Beispiel 173

#### (a) 2-Isobutyramido-5-methyloxazol

3,30 g (0,0336 Mol) 2-Amino-5-methyloxazol, hergestellt nach dem Verfahren in "Berichte", 95, 2419 (1962), wurden zu 40 ml trockenem Benzol zugegeben und es wurden 5,90 g (0,0372 Mol) Isobuttersäureanhydrid zugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden vorsichtig 5 ml Methanol und 5 Tropfen Triäthylamin zugegeben und die Mischung wurde weitere 30 Minuten lang erhitzt. Die Mischung wurde dann abgekühlt und mit 2 x 20 ml Wasser, 3 x 25 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumcarbonatlösung und 3 x 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Feststoff wurde dann aus Hexan umkristallisiert, Ausbeute 1,44 g (25,5 %), F. 109 bis 109,5°C.

Analyse für  $C_8H_{12}N_2O_2$ :

ber.	C 57,13	H 7,19	N 16,66	O 19,02 %
gef.	57,40	7,20	16,52	19,07 %.

(b) 2-(N-Butylisobutyramido)-5-methyloxazol

2,10 g (0,0124 Mol) 2-Isobutyramido-5-methyloxazol, hergestellt wie oben, wurden in 10 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und auf unter 5°C abgekühlt. Dazu wurden 0,70 g (0,0145 Mol) Natriumhydrid portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 Minuten lang bei 5°C gerührt und dann auf Raumtemperatur sich erwärmen gelassen. Es wurden 5,0 g (0,0271 Mol) Jodbutan zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Äther verteilt. Die organische Phase wurde dann mit 2 x 25 ml 2n HCl, 1 x 25 ml Wasser, 3 x 25 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumcarbonatlösung und 3 x 25 ml Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem Kügelrohr bei einer Luftbadtemperatur von 100°C/0,1 mm destilliert, Ausbeute 1,74 g (62 %).

Analyse für  $C_{12}H_{20}N_2O_2$ :

ber.	C 64,26	H 8,98	N 12,49 %
gef.	64,08	8,73	12,21 %

Beispiel 174

4-Formyl-2-(N-butylisobutyramido)oxazol



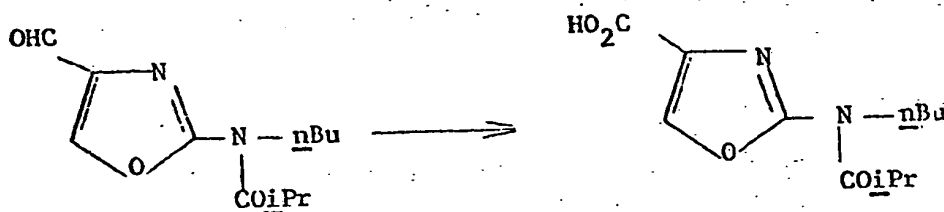
5 g (0,0206 Mol) des Alkohols wurden zu einer gerührten Lösung von 14,8 g Chromtrioxyd und 23,6 g Pyridin in 600 ccm Methylenchlorid zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert und eingedampft. Zu dem Rückstand wurde Äther zugegeben und die Mischung wurde erneut filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende blaßbraune Öl wurde bei 150°C (Luftbadtemperatur)/0,2 mm destilliert und man erhielt 3,1 g (63 %) eines farblosen Öls.

Analyse für  $C_{12}H_{18}N_2O_3$ :

ber.	C 60,6	H 7,6	N 11,8 %
gef.	60,4	7,9	11,55 %.

Beispiel 175

4-Carboxy-2-(N-butylisobutyramido)oxazol



3 g (0,0126 Mol) des Aldehyds wurden in 80 ccm THF/Wasser (9/1) 15 Stunden lang mit 15 g Ag(II)O gerührt. Die Lösung wurde dann filtriert und der Rückstand wurde in Methanol gewaschen. THF und Methanol wurden dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Äther gelöst und 1 Stunde lang mit 2n HCl gerührt. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht, nach dem Trocknen und Eindampfen erhielt man 1,5 g der rohen Säure, die bei 180°C (Luftbadtemperatur)/0,25 mm destilliert wurde unter Bildung von 1,1 g (34 %) eines kristallinen Feststoffs. Die Säure wurde aus Hexan in Form von feinen weißen Nadeln umkristallisiert, F. 70 bis 72°C.

Analyse für  $C_{12}H_{18}N_2O_4$ :

ber.	C 56,75	H 7,1	N 11,0 %
gef.	56,8	7,2	10,8 %.

### Beispiel 176

#### 5-(N-Butyltrifluoracetamido)-2-methyloxazol

18,70 g (0,1085 Mol) 2-Acetamido-N-butylacetamid, hergestellt nach dem Verfahren gemäß "J. A. C. S." 71, 2899 (1949), wurden in 200 ml trockenem Chloroform gelöst und unter Rühren und unter Stickstoff wurden 45,60 g (0,2170 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zuge tropft. Dabei trat eine Wärmeentwicklung auf. Die Mischung wurde 4 Stunden lang unter Stickstoff gerührt und dann wurden 50,0 g (0,4717 Mol) festes wasserfreies Natriumcarbonat portionsweise unter Rühren zugegeben. Nach 30 Minuten wurde der Feststoff abfiltriert und mit 2 x 25 ml trockenem Chloroform gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingedampft. Das unter Vakuum destillierende Öl ergab

11,37 g (42 %) des gewünschten Produkts, Kp. 51 bis 52°C/0,1 mm. Das Produkt war ein farbloses Öl.

Analyse für  $C_{10}H_{13}N_2O_2F_3$ :

ber.	C 48,00	H 5,24	N 11,20	F 22,78 %
gef.	47,72	5,08	10,93	22,62 %.

### Beispiel 177

#### (a) 2-Benzamido-N-benzyl-N-methylpropanamid

29,80 g (0,1283 Mol) N-Benzoylalaninincyanomethylester, hergestellt nach dem in "Bull. Soc. Chem. Fr.", 3127 (1973), beschriebenen Verfahren, wurden in 300 ml Äthylacetat gelöst und es wurden 31,10 g (0,2566 Mol) Benzylmethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde die Mischung mit 6 x 50 ml 2n HCl, 1 x 50 ml Wasser, 2 x 50 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumcarbonatlösung und schließlich mit 3 x 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Bildung eines dunklen Öls. Dies wurde unter Verwendung von Chloroform an Siliciumdioxid chromatographiert und man erhielt ein teilweise gereinigtes Material. Dies wurde dann in einer Kugelrohr-Luftbadapparatur bei 230°C und bei einem Druck von 0,01 mm destilliert, wobei ein blaßgelbes Öl erhalten wurde.

#### (b) 5-(N-Benzylmethylamino)-4-methyl-2-phenyloxazol

8,0 g (0,0269 Mol) 2-Benzamido-N-benzyl-N-methylpropanamid wurden in 40 ml trockenem Chloroform gelöst und

unter Rühren und unter Stickstoff wurden 17,0 g (0,0809 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Die Mischung wurde 4 Stunden lang gerührt, dann wurde genügend wasserfreies Natriumcarbonat zum Neutralisieren der gebildeten Säure portionsweise zugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 2 x 10 ml trockenem Chloroform gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingedampft und man erhielt ein braunes Öl, das mit warmem Pentan extrahiert wurde. Die Pentanlösung wurde eingedampft und man erhielt 6,20 g (82,5 %) eines gelben Öls. Die IR- und NMR-Spektren bestätigten die Struktur.

(c) 5-(N-Methylacetamido)-4-methyl-2-phenyloxazol

Es wurden 0,30 g eines 10 % Palladium/Aktivkohle-Katalysators abgemessen und unter Stickstoff wurden vorsichtig 30 ml Essigsäureanhydrid zugegeben. 3,0 g (0,0167 Mol) 5-(N-Benzylmethylamino)-4-methyl-2-phenyloxazol wurden zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 24 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Eine Probe wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. Das Massenspektrum zeigte einen Wert von 230 für das Massenion (richtiger Wert) und das Spaltungsmuster stimmte mit dem richtigen Produkt überein.

Beispiel 178

(a) 2-Acetamido-N-benzyl-N-methylacetamid

96,0 g (0,6148 Mol) N-Acetylglycincyanomethylester,

hergestellt nach dem in "Roczniki Chem", 34, 1488 (1960), beschriebenen Verfahren, wurden in 1 l warmem Äthylacetat gelöst und unter Stickstoff und unter Rühren wurden 225,0 g (1,8566 Mol) Benzylmethylamin zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Das überschüssige Amin wurde unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde dann destilliert unter Bildung von 90,56 g (67 %) eines blaßgelben viskosen Öls, Kp. 160 bis 165°C/0,05 mm.

(b) 5-(N-Benzylmethylamino)-2-methyloxazol

10,0 g (0,0453 Mol) 2-Acetamido-N-benzyl-N-methylacetamid wurden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt und es wurden 33 ml Phosphorylchlorid schnell zugegeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang gerührt, dann wurde das überschüssige Reagens unter vermindertem Druck abgedampft. Das dunkle Öl wurde dann in einer geringen Menge Chloroform gelöst und langsam zu einer gerührten Mischung von Natriumcarbonat in Eis zugegeben, wodurch gewährleistet wurde, daß die Mischung alkalisch blieb. Die organische Phase wurde dann abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit weiterem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden eingedampft unter Bildung eines dunklen Öls. Das dunkle Öl wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt und dann destilliert, Kp. 130°C/0,1 mm (Luftbadtemperatur).

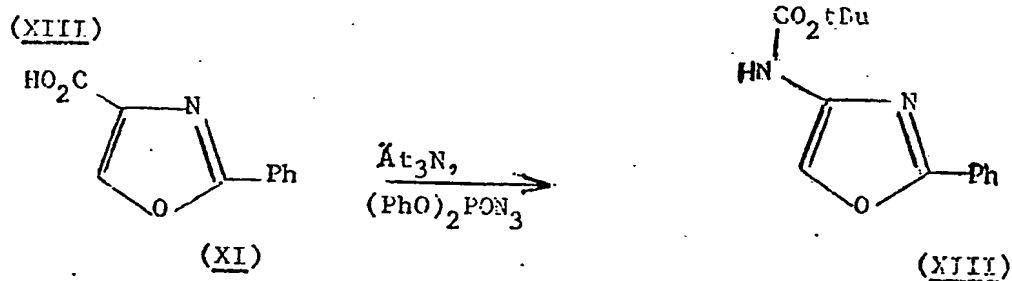


(c) 5-(N-Methylacetamido)-2-methyloxazol

Unter Anwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wie in Beispiel 177 (c) wurde die Titelverbindung hergestellt. Die Massenspektraldaten bestätigten ihre Struktur.

Beispiel 179

(a) t-Butyl-4-(2-phenyloxazolyl)carbamat



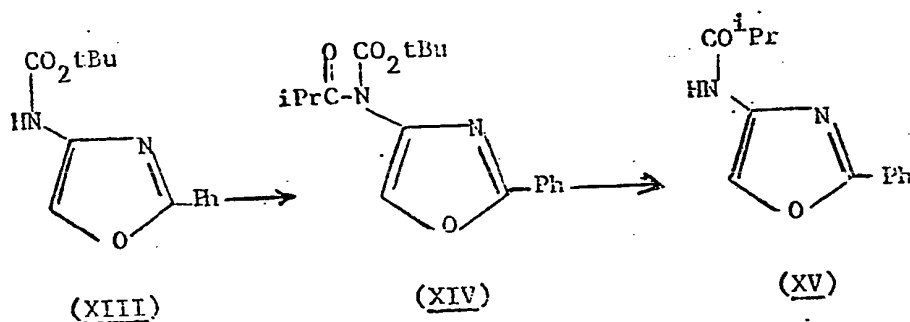
9,45 g (0,05 Mol) 2-Phenyloxazol-4-carbonsäure, hergestellt nach dem Verfahren von Cornforth und Cookson in "J. Chem. Soc.", 1086, (1962), 25 ccm Dimethoxyäthan, 5,05 g (0,05 Mol) Triäthylamin und 10 ccm t-Butanol wurden miteinander gemischt und in einer Stickstoffatmosphäre auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann wurden langsam 10,75 ccm (0,05 M) Diphenylphosphonsäureazid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur auf  $80^\circ\text{C}$  erhöht, wenn eine Stickstoffentwicklung auftrat. Die Temperatur wurde 2 1/2 Stunden lang bei 80 bis  $90^\circ\text{C}$  gehalten. Die Lösung wurde dann abgekühlt, mit Wasser verdünnt und in Äthylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit einer wässrigen Natrium-

carbonatlösung und Wasser gewaschen und dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das dabei erhaltene braune Öl wurde mit Äther aus einer kurzen Kolonne aus neutralem Aluminiumoxyd eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluats erhielt man 5,3 g (44 %) weiße Kristalle, F. 121 bis 125°C.

Analyse für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ :

ber.	C 64,7	H 6,2	N 10,8 %
gef.	64,7	6,4	10,7 %.

(b) 2-Phenyl-4-isobutyramidooxazol(XV)



5 g (0,019 M) der Verbindung XIII in 20 ccm trockenem DMF wurden unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. Dann wurde langsam Natriumhydrid zugegeben (1 g einer 50 %igen Suspension). Nach weiteren 30 Minuten bei 0°C wurden 2,5 g = 1,8 ccm (0,0235 M) Isobutyrylchlorid zugetropft. Das Rühren wurde 1 Stunde lang fortgesetzt, wobei die Temperatur auf 20°C anstieg. Dann wurde Wasser zugegeben und das Produkt wurde in Äther isoliert. Nach dem Eindampfen des getrockneten organischen Extrakts erhielt man 5,8 g eines Öls, das beim Stehenlassen kristallisierte. Eine kleine Probe kristallisierte aus Petroläther (40 bis 60°C) in Form von weißen Flocken aus, F. 72 bis 80°C.

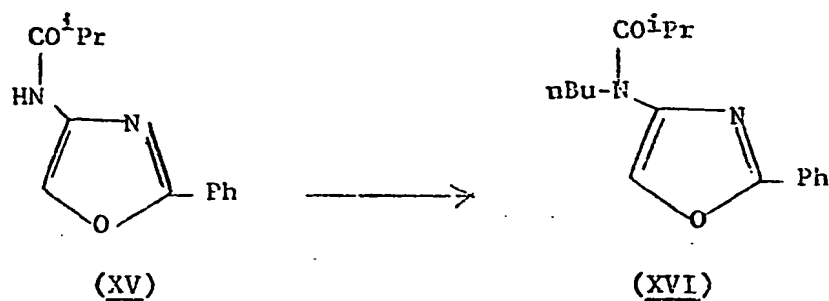
5,5 g (0,166 M) des rohen Carbamats (XIV) wurden 15 Stunden lang in 25 ccm Methyläthylketon, das 2,5 g wasserfreies Lithiumjodid enthielt, unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl wurde zwischen Äther und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde auf pH 2 angesäuert und dann wurde die Ätherphase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Das dabei erhaltene braune Öl wurde durch eine Siliciumdioxysäule mit Chloroform laufengelassen. Nach dem Eindampfen des Eluats erhielt man einen kristallinen Feststoff, der sich aus Äther/Petroläther (40 bis 60°C) in Form von farblosen Nadeln (1,2 g) abschied, F. 142 bis 143°C.

Analyse für  $C_{13}H_{14}N_2O_2$ :

ber.	C 67,9	H 6,1	N 12,2 %
gef.	67,9	6,1	12,3 %.

(c) 2-Phenyl-4-(N-butylisobutyramido)oxazol

(XVI)



1,1 g (0,0048 M) der Verbindung (XV) wurden in 20 ccm trockenem DMF auf 0°C abgekühlt und es wurden 0,25 g NaH in Form einer 50 %igen Dispersion zugegeben. Nach 30 Minuten bei 0°C wurde 1 g (0,0052 M) Butyljodid

zugegeben. Die Temperatur stieg über einen Zeitraum von 3 Stunden auf 20°C an. Dann wurde Wasser zugegeben und das Produkt wurde in Äther isoliert. Der blaßbraune Extrakt wurde durch eine kurze Aluminiumoxydsäule mit Äther laufengelassen und das farblose Eluat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde bei 180°C (Luftbadtemperatur)/0,2 mm destilliert und man erhielt 1,2 g (88 %) der Verbindung XVI in Form eines farblosen Öls.

#### Beispiele 180 bis 197

Unter Anwendung von Verfahrensbedingungen, die analog zu den in Beispiel 1 (b) beschriebenen waren, wurden die folgenden Amine hergestellt:

- 2-Propylamino-4-methyloxazol, Kp. 65 bis 67°C/0,3 mm
- 2-t-Butylamino-4-methyloxazol, Kp. 44 bis 48°C/0,3 mm
- 2-Cyclopentylamino-4-methyloxazol, F. 67°C
- 2-s-Butylamino-4-methyloxazol, Kp. 68 bis 70°C/1,0 mm
- (+) 2-s-Butylamino-4-methyloxazol, Kp. 71 bis 72°C/1,4 mm
- (-) 2-s-Butylamino-4-methyloxazol, Kp. 68 bis 70°C/1,2 mm
- 2-(4-Methoxybenzylamino)-4-methyloxazol, F. 94°C
- 2-Cyclohexylmethylamino-4-methyloxazol, Kp. 110 bis 113°C/0,8 mm
- 2-Allylamino-4-methyloxazol, Kp. 62 bis 64°C/0,4 mm
- 2-Isopropylamino-4-methyloxazol, Kp. 66°C/0,1 mm
- 2-(2-Methoxyäthylamino)-4-methyloxazol, Kp. 72 bis 73°C/0,7 mm

2-(2-Phenyläthylamino)-4-methyloxazol, Kp. 134°C/0,7 mm

2-(2-Methylbutylamino)-4-methyloxazol, Kp. 101°C/2,5 mm

2-Cyclohexylamino-4-methyloxazol, Kp. 112°C/2,0 mm

2-Pentylamino-4-methyloxazol, Kp. 87°C/1,0 mm

2-(1-Äthylpropylamino)-4-methyloxazol, Kp. 65 bis 66°C/0,2 mm

2-Äthylamino-4-methyloxazol, Kp. 85 bis 90°C/8 mm

2-Äthylamino-4,5-dimethyloxazol, Kp. 57 bis 59°C/0,2 mm.

#### Beispiele 197 bis 199

Durch geeignete Modifikation der Ausgangsmaterialien und der Reaktionsbedingungen, wie sie in Beispiel 20 beschrieben sind, wurden die folgenden Amide hergestellt:

2-Phenylacetamido-4-methyloxazol, F. 177°C

2-Octanamido-4-methyloxazol, F. 61 bis 63°C.

#### Beispiel 200

2-[N-(3-Carboxypropyl)isobutyramido]-4-methyloxazol

Eine Lösung von 9,9 g (0,035 Mol) 2-[N-(3-Carboxypropyl)isobutyramido]-4-methyloxazol, hergestellt auf ähnliche Weise wie in Beispiel 44, wurde in 100 ml

Äthanol und 35 ml einer 1n NaOH-Lösung gelöst und die Lösung wurde 20 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Äther gewaschen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, wobei 5,1 g Produkt, F. 81 bis 82°C, erhalten wurden.

#### Beispiel 201

Auf entsprechende Weise wurde 2-[N-(3-Carboxypropyl)-octanamido]-4-methyloxazol, Kp. 200°C/0,2 mm, hergestellt.

Die folgenden Beispiele 202 bis 210 erläutern pharmazeutische Zubereitungen, welche die aktive Verbindung 2-(N-Butylisobutyramido)-4-methyloxazol enthalten.

#### Beispiel 202

Unter Verwendung der folgenden Bestandteile wurden weiche Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
aktive Verbindung	25
butyliertes Hydroxyanisol B. P.	0,02
fraktioniertes Kokosnussöl B. P. C.	75
	<hr/> 100,02

Die obigen Bestandteile wurden miteinander gemischt und in weiche Gelatinekapseln eingefüllt, deren Hauptschalenkomponenten Gelatine und Glycerin waren.

### Beispiel 203

Das Verfahren des Beispiels 202 wurde wiederholt, wobei diesmal eine identische Menge an Propylgallat anstelle des butylierten Hydroxyanisols als Antioxydationsmittel verwendet wurde.

### Beispiel 204

Unter Verwendung der folgenden Bestandteile wurden harte Gelatinekapseln hergestellt:

	Menge (mg/Kapsel)
aktive Verbindung	25
Siliciumdioxid (abgeraucht)	25
Lactose	50
butyliertes Hydroxyanisol B. P.	0,02

Das butylierte Hydroxyanisol wurde in dem aktiven Bestandteil gelöst und die so gebildete Lösung wurde an dem Siliciumdioxid (abgeraucht) adsorbiert. Die Lactose wurde dann zugegeben und das Ganze wurde gemischt. Schließlich wurde die Mischung in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Alternativ kann die Lösung von butyliertem Hydroxyanisol

und der aktiven Verbindung mit einem inerten Lösungsmittel verdünnt werden, wobei die Lösung auf das Siliciumdioxid (abgeraucht) aufgeschlämmt und das inerte Lösungsmittel abgedampft werden. Die Lactose wird dann eingemischt und die Mischung wird in die harten Gelatinekapseln eingefüllt.

#### Beispiel 205

Unter Verwendung der folgenden Bestandteile wurde eine injizierbare Lösung hergestellt:

aktiver Bestandteil	25 mg
Cremophor EL	25 mg
Äthanol	25 mg
Wasser	25 mg
butoxyliertes Hydroxyanisol	
B. P.	0,02 mg

Das butoxylierte Hydroxyanisol wurde in dem aktiven Bestandteil und in Äthanol gelöst und es wurden Wasser und Cremophor EL zugegeben und die Lösung wurde durch Filtrieren durch ein bakteriendichtes Filter in sterile Behälter sterilisiert.

#### Beispiel 206

Unter Verwendung der folgenden Bestandteile wurde eine Salbe hergestellt:



aktive Verbindung	1	Gew. %
butoxyliertes Hydroxyanisol		
B. P.	0,02	Gew. %
weißes weiches Paraffin	ad	100 %

Das Hydroxyanisol wurde in dem geschmolzenen Paraffin gelöst und die aktive Verbindung wurde dann zugegeben und die Mischung wurde abkühlen gelassen.

### Beispiel 207

Es wurde eine 0,5 % der Verbindung enthaltende topische Creme wie folgt hergestellt:

aktive Verbindung	0,5 g
Cetomacrogol 1000	2,8 g
Cetostearylalkohol	11,2 g
flüssiges Paraffin	8,0 g
butyliertes Hydroxyanisol B. P.	0,02 g
destilliertes Wasser	ad 100,0 g

Die Verbindung wurde mit dem Hydroxyanisol gemischt und in dem flüssigen Paraffin suspendiert. Der Cetostearylalkohol wurde zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren auf 70°C erhitzt. Das Cetomacrogol 1000 wurde in 60 g Wasser, das auf 70°C erhitzt wurde, gelöst. Der Cetostearylalkohol und die Mischung aus dem flüssigen Paraffin und der aktiven Verbindung wurden dann in die wässrige Cetomacrogol 1000-Lösung unter Rühren eingegossen und das Rühren wurde fortgesetzt, bis die Creme kalt war. Die Creme wurde dann mit Wasser auf ihr Gewicht gebracht und durch eine Kolloid-

mühle aus rostfreiem Stahl, die auf eine Spaltbreite von 0,381 mm (15/1000 inch) eingestellt worden war, passiert.

### Beispiel 208

Es wurden 25 und 50 mg der Verbindung enthaltende Suppositorien wie folgt hergestellt:

aktive Verbindung	2,5 g
Henkelbase	97,5 g

Die aktive Verbindung wurde mit der Henkelbase, die vorher unter Verwendung der minimalen Wärmemenge geschmolzen worden war, gemischt. Die Mischung wurde dann in Suppositorienformen einer nominellen Kapazität von 1 g oder 2 g, je nach Wunsch, gegossen zur Herstellung von Suppositorien, die jeweils 25 mg oder 50 mg der aktiven Verbindung enthielten.

### Beispiel 209

Es wurde ein Aerosol hergestellt, das die folgenden Bestandteile enthielt:

	<u>Menge pro ml</u>
aktive Verbindung	10,00 mg
Propylenglykol	10,00 mg
Dichlortetrafluoräthan (Propellant 114)	562,50 mg
Dichlordifluormethan (Propellant 12)	829,50 mg

Die aktive Verbindung wurde mit dem Propylenglykol gemischt und die Mischung wurde zu dem Propellant 114 zugegeben, die Mischung wurde auf -15 bis -20°C abgekühlt und in eine Fülleinrichtung überführt. Gleichzeitig wurde eine vorher auf -15 bis -20°C abgekühlte Mischung aus den Propellants 114 und 12 in eine zweite Fülleinrichtung eingeführt. Eine abgemessene Menge des Propellants wurde aus der zweiten Fülleinrichtung in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingeführt, dann wurde die erforderliche Menge des Materials aus der ersten Fülleinrichtung zugegeben. Die Ventileinheiten wurden dann eingesetzt und verschlossen den Behälter. Diese Ventileinheiten können mit einer Dosiereinrichtung ausgestattet sein, so daß etwa 0,15 mg der aktiven Verbindung durch eine einzige Betätigung des Ventils freigesetzt werden.

#### Beispiel 210

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurden Tabletten hergestellt:

aktive Verbindung	10,00 mg
mikrokristalline Cellulose	250,00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	25,00 mg
Magnesiumstearat	3,00 mg
butyliertes Hydroxyanisol B.P.	0,002 mg

Das Hydroxyanisol wurde in der aktiven Verbindung gelöst, die Lösung wurde an der mikrokristallinen Cellulose adsorbiert. Das Ganze wurde mit der Natriumcarboxymethylstärke gemischt und dann wurde das Magnesiumstearat eingemischt. Schließlich wurde die

Mischung zu Tabletten verpreßt.

In den obigen Beispielen 202 bis 210 kann die erfindungsgemäß verwendete flüssige aktive Verbindung teilweise oder vollständig durch andere flüssige aktive Verbindungen der Formel (I) oder (II) ersetzt werden. Wenn es sich bei der aktiven Verbindung um einen Feststoff handelt, muß natürlich eine geeignete Modifizierung vorgenommen werden.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Oxazolderivaten  
der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte Oxazolgruppe,  
wobei die Acylaminogruppe  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  an die 2,4- oder  
5-Position der Oxazolgruppe gebunden ist,

$\text{R}^1$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Alkinyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkoxy-  
alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Carboxyalkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -  
Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls  
substituiertes Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls  
substituiertes Phenyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkenyl und

$\text{R}^2$   $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{3-10}$ -  
Cycloalkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, gegebenen-  
falls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substitu-  
iertes Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substi-  
tuiertes Phenyl- $\text{C}_{2-6}$ -alkenyl, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemein-  
sam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden  
können,

dadurch gekennzeichnet, daß

(a) (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ar und  $\text{R}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen  
haben, oder

(ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{ArNH}_2$

mit einem  $\omega$ -Halogenacylhalogenid acyliert und das dabei erhaltene  $\omega$ -Halogenacylaminoxazol cyclisiert wird unter Bildung einer Verbindung der Formel I, worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden, oder

(b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

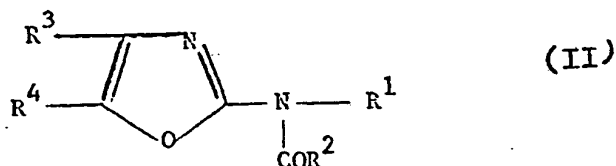


worin Ar und  $\text{R}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Oxazolkern in einer oder beiden verfügbaren Positionen durch eine Formyl-, Carboxyl-, Hydroxy-,  $\text{C}_{1-4}$ -Hydroxyalkyl-,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl-,  $\text{C}_{3-6}$ -Acyloxyalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylaminogruppe  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  in der Verbindung der Formel I an die 2-Stellung des Oxazolkerns gebunden ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung eines Oxazolderivats der allgemeinen Formel



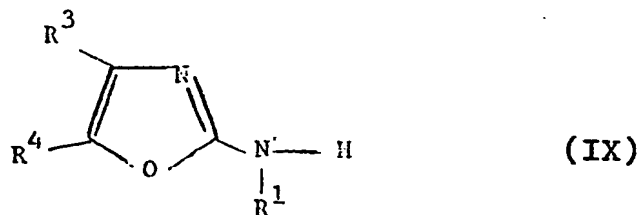
worin bedeuten:

$R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkoxyalkyl,  
 $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl,  
 gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl  
 oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl,

$R^2$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-8}$ -  
 Cycloalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls  
 substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes  
 Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes  
 Phenyl- $C_{3-6}$ -alkenyl, wobei  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen  
 Lactamring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden können, und

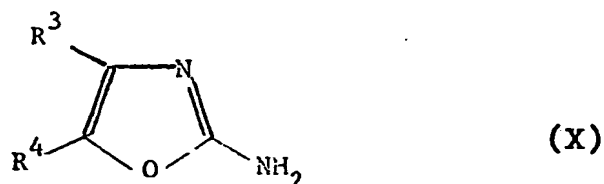
$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  
 $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Acyloxyalkyl  
 oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe,  
 dadurch gekennzeichnet, daß

(a) (i) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeu-  
 tungen haben, oder

(ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel

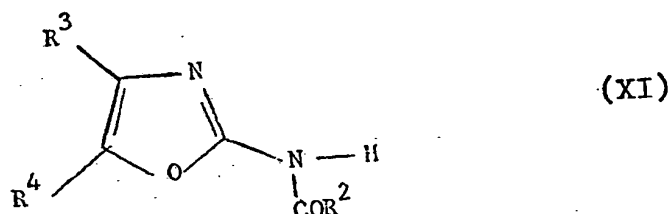


worin  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen  
 haben, .

mit einem  $\omega$ -Halogenacylhalogenid acyliert und das dabei

erhaltene  $\omega$ -Halogenacylaminooxazol cyclisiert wird unter Bildung einer Verbindung der Formel II, worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

(b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert wird.

5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $C_{3-6}$ -Alkyl, insbesondere n-Butyl oder n-Propyl, bedeutet.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $C_{3-4}$ -Alkenyl bedeutet.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl bedeutet.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  Phenyl bedeutet.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$   $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, n-Propyl oder i-Propyl, bedeutet.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$   $C_{3-5}$ -Cycloalkyl



bedeutet.

11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 Kohlenstoffatomen bedeuten.
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide verfügbare Positionen in dem Oxazolkern durch eine Methylgruppe substituiert sind.
13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide verfügbare Positionen in dem Oxazolkern durch eine Hydroxymethylgruppe substituiert sind.
14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Oxazolkern, abgesehen von der Acylaminogruppe, unsubstituiert ist.
15. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $C_{3-6}$ -Alkyl,  $R^2$   $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl,  $R^3$  Methyl und  $R^4$  Wasserstoff bedeuten.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  n-Butyl und  $R^2$  i-Propyl bedeuten.

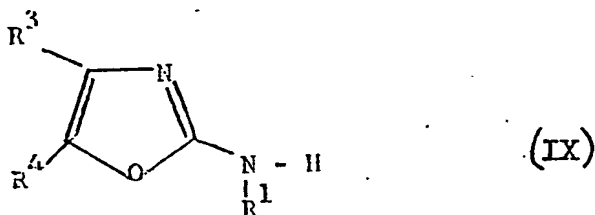
17. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und Q die Gruppe  $\text{R}^1$  oder  $-\text{COR}^2$  bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die in den Ansprüchen 1 bis 16 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß dann

- (a) wenn Q  $-\text{COR}^2$  bedeutet und die NHQ-Gruppe an die 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist,  $\text{R}^2$  nicht  $\text{C}_{2-6}$ -Alkyl bedeuten kann, wenn
  - (i) eine der 4- und 5-Positionen des Oxazolkerns unsubstituiert ist, während die andere durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert ist,
  - (ii) beide 4- und 5-Positionen des Oxazolkerns durch eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sind oder
  - (iii) der Oxazolkern unsubstituiert ist;
- (b) wenn Q  $-\text{COR}^2$  bedeutet und die NHQ-Gruppe an die 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist,  $\text{R}^2$  nicht Methyl oder unsubstituiertes Phenyl sein kann;
- (c) wenn Q  $\text{R}^1$  bedeutet, die beiden anderen Positionen in dem Oxazolkern, die nicht durch die  $-\text{NHR}^1$ -Gruppe besetzt sind, nicht beide durch unsubstituierte Phenylgruppen besetzt sein können;
- (d) wenn Q  $\text{R}^1$  bedeutet und die  $-\text{NHR}^1$ -Gruppe an die 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist,  $\text{R}^1$  nicht Äthyl sein kann, wenn die 4- und 5-Positionen in dem Oxazolring beide durch Methyl substituiert sind.

18. Verbindung nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl und  $R^1$   $C_{3-6}$ -Alkyl bedeuten.

19. Verbindung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  n-Butyl,  $R^3$  Methyl und  $R^4$  Wasserstoff bedeuten.

20. Oxazolderivat, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

Ar eine gegebenenfalls substituierte Oxazolgruppe, wobei die Acylaminogruppe  $-\text{NR}^1\text{COR}^2$  an die 2,4- oder 5-Position der Oxazolgruppe gebunden ist,

$R^1$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkinyl,  $C_{2-6}$ -Alkoxyalkyl,  $C_{2-6}$ -Carboxyalkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{1-6}$ -alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl- $C_{2-6}$ -alkenyl und

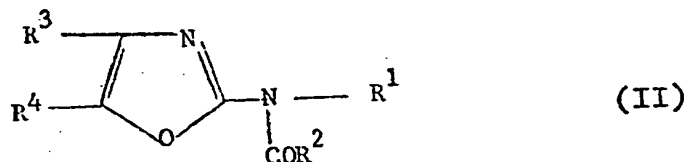
$R^2$   $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Halogenalkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- $C_{1-6}$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes

Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl; wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam einen Lactamring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden können.

21. Verbindung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Oxazolkern in einer oder in beiden verfügbaren Positionen durch eine Formyl-, Carboxyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Hydroxyalkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3-6</sub>-Acyloxyalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert ist.

22. Verbindung nach Anspruch 20 und/oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Acylaminogruppe -NR<sup>1</sup>COR<sup>2</sup> an die 2-Position des Oxazolkerns gebunden ist.

23. Oxazolderivat, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

R<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkoxyalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>2-6</sub>-alkenyl,

R<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder gegebenenfalls substituiertes

Phenyl- $C_{3-6}$ -alkenyl oder  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 oder 6 Ringatomen und

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Hydroxyalkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-6}$ -Acyloxyalkyl oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe.

24. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $C_{3-6}$ -Alkyl, insbesondere n-Butyl oder n-Propyl, bedeutet.

25. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $C_{3-4}$ -Alkenyl bedeutet.

26. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl bedeutet.

27. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  Phenyl bedeutet.

28. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$   $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, n-Propyl oder i-Propyl, bedeutet.

29. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$   $C_{3-5}$ -Cycloalkyl bedeutet.

30. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam einen Lactamring mit 5 Kohlenstoffatomen bedeuten.

31. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide verfügbare Positionen in dem Oxazolkern durch eine Methylgruppe substituiert sind, wobei gegebenenfalls die andere Position durch ein Wasserstoffatom substituiert ist.

32. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide verfügbaren Positionen in dem Oxazolkern durch eine Hydroxymethylgruppe substituiert sind.

33. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß der Oxazolkern abgesehen von der Acylaminogruppe unsubstituiert ist.

34. 2-(N-n-Butyl-isobutyramido)-4-methyloxazol.

35. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung nach den Ansprüchen 20 bis 34 in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Hilfsstoff enthält.

36. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindung 2-(N-Butyl-isobutyramido)-4-methyloxazol enthält.

- . -